

长短效粒细胞集落刺激因子联合应用提高自体外周血造血干细胞采集优良率

刘甜梦¹ 李佃芳² 雷钰¹ 盛志新²

[摘要] **目的:**比较长短效粒细胞集落刺激因子(G-CSF)联合[聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)+G-CSF]、化疗联合短效 G-CSF 以及单用短效 G-CSF 动员方案在患者自体外周血造血干细胞动员、采集及移植后造血重建中的差异,以期获得更有效的动员方案。**方法:**收集 2019 年 2 月—2022 年 2 月我院血液科 71 例恶性血液系统疾病行自体外周血造血干细胞移植患者的临床数据进行前瞻性研究。将长短效 G-CSF 联合(PEG-rhG-CSF+G-CSF 组,12 例)、化疗联合短效 G-CSF(化疗+G-CSF 组,34 例)以及单用短效 G-CSF(单用 G-CSF 组,25 例)3 种动员方案对采集细胞数、成功率、移植后造血重建时间结果进行比较,并对影响动员疗效的因素进行统计分析。**结果:**3 组在采集 CD34⁺ 细胞数、采集优良率、造血重建时间方面比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。PEG-rhG-CSF+G-CSF 组采集 CD34⁺ 细胞数 $[(15.77 \pm 5.44) \times 10^6/\text{kg}$ vs $(4.30 \pm 0.59) \times 10^6/\text{kg}$, $P = 0.001$]、采集优良率(100.0% vs 32.0%, $P = 0.001$)显著优于单用 G-CSF 组,且 PEG-rhG-CSF+G-CSF 组采集 CD34⁺ 细胞数 $[(15.77 \pm 5.44) \times 10^6/\text{kg}$ vs $(8.34 \pm 0.94) \times 10^6/\text{kg}$, $P = 0.034$]、采集优良率(100.0% vs 73.5%, $P = 0.049$)明显优于化疗+G-CSF 组。在造血重建方面,PEG-rhG-CSF+G-CSF 组粒细胞恢复时间 $[(10.25 \pm 0.78) \text{ d}$ vs $(12.56 \pm 0.69) \text{ d}$, $P = 0.042$]及血小板恢复时间 $[(10.42 \pm 0.41) \text{ d}$ vs $(12.68 \pm 0.70) \text{ d}$, $P = 0.035$]明显优于单用 G-CSF 组,且 PEG-rhG-CSF+G-CSF 组粒细胞恢复时间 $[(10.25 \pm 0.78) \text{ d}$ vs $(13.68 \pm 0.42) \text{ d}$, $P = 0.001$]及血小板恢复时间 $[(10.42 \pm 0.41) \text{ d}$ vs $(13.15 \pm 0.41) \text{ d}$, $P = 0.007$]明显优于化疗+G-CSF 组。3 组间采集成功率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者移植后均顺利获得造血重建,无移植相关死亡。**结论:**长短效 G-CSF 联合动员方案与化疗+G-CSF 及单用 G-CSF 动员方案相比,CD34⁺ 细胞采集数及采集优良率更高,造血重建时间明显缩短,该动员方案可作为恶性血液系统疾病患者自体外周血动员的一项较好选择。

[关键词] 自体外周血造血干细胞移植;动员;PEG-rhG-CSF;粒细胞集落刺激因子;采集优良率

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.006

[中图分类号] R457.7 **[文献标志码]** A

The combined application of long- and short-acting granulocyte colony-stimulating factor improved the excellent rate of autologous peripheral blood hematopoietic stem cell collection

LIU Tianmeng¹ LI Dianfang² LEI Yu¹ SHENG Zhixin²

(¹School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang, 261000, China; ²Department of Hematology, Weifang People's Hospital)

Corresponding author: SHENG Zhixin, E-mail: shengzhixin5569@126.com

Abstract Objective: To compare the differences in mobilization, collection, and post-transplant hematopoietic reconstitution of autologous peripheral blood hematopoietic stem cells among the long- and short-acting granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) combined regimen(pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor [PEG-rhG-CSF]+G-CSF), chemotherapy combined with short-acting G-CSF and short-acting G-CSF alone, and figure out which one is more effective. **Methods:** The clinical data of 71 patients underwent peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation from February 2019 to February 2022 were collected. The results of number of collected cells, success rate and time to hematopoietic reconstruction after transplantation were compared, including long- and short-term G-CSF combined regimen(PEG-rhG-CSF+G-CSF group, $n = 12$), chemotherapy combined with short-term G-CSF (chemotherapy+G-CSF group, $n = 34$), and short-term G-CSF alone (G-CSF group, $n = 25$), and the factors affecting the efficacy of mobilization were analyzed. **Results:** There

¹潍坊医学院临床医学院(山东潍坊,261000)

²潍坊市人民医院血液内科

通信作者:盛志新,E-mail:shengzhixin5569@126.com

were significant differences in the number of CD34⁺ cells, excellent rate of collection, and hematopoietic reconstruction time among the three groups ($P < 0.05$). The number of CD34⁺ cells collected ($[15.77 \pm 5.44] \times 10^6/\text{kg}$ vs $[4.30 \pm 0.59] \times 10^6/\text{kg}$, $P = 0.001$) and the excellent rate (100.0% vs 32.0%, $P = 0.001$) in the PEG-rhG-CSF+G-CSF group were significantly better than those in the G-CSF group, and the number of CD34⁺ cells collected ($[15.77 \pm 5.44] \times 10^6/\text{kg}$ vs $[8.34 \pm 0.94] \times 10^6/\text{kg}$, $P = 0.034$) and the excellent rate (100.0% vs 73.5%, $P = 0.049$) in the PEG-rhG-CSF+G-CSF group were better than those in the chemotherapy+G-CSF group. In terms of hematopoietic reconstruction, the granulocyte recovery time ($[10.25 \pm 0.78]\text{d}$ vs $[12.56 \pm 0.69]\text{d}$, $P = 0.042$) and the platelet recovery time ($[10.42 \pm 0.41]\text{d}$ vs $[12.68 \pm 0.70]\text{d}$, $P = 0.035$) in the PEG-rhG-CSF+G-CSF group were better than those in the G-CSF group, and the granulocyte recovery time ($[10.25 \pm 0.78]\text{d}$ vs $[13.68 \pm 0.42]\text{d}$, $P = 0.001$) and platelet recovery time ($[10.42 \pm 0.41]\text{d}$ vs $[13.15 \pm 0.41]\text{d}$, $P = 0.007$) in the PEG-rhG-CSF+G-CSF group were better than those in the chemotherapy+G-CSF group. There was no significant difference in acquisition success rate among the three groups ($P > 0.05$). All patients successfully achieved hematopoietic reconstruction after transplantation, and no transplant-related death occurred.

Conclusion: Compared with chemotherapy+G-CSF and G-CSF mobilization alone, the long- and short-acting G-CSF combined mobilization regimen has higher CD34⁺ cell collection number and good rate of collection, and significantly shortens the time of hematopoietic reconstruction. This mobilization regimen can be a good option for autologous peripheral blood mobilization in patients with malignant hematological diseases.

Key words autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation; mobilization; PEG-rhG-CSF; granulocyte colony-stimulating factor; excellent rate of collection

目前自体外周血造血干细胞移植已经成为一种有效的治疗恶性血液系统疾病的方法^[1-3],使患者总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)明显延长,取得了较好的疗效^[4-6]。其中动员方案的选择对自体外周血造血干细胞移植成功有关键影响,最常用的动员方案主要有单用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)和化疗+G-CSF两种动员方案,不同的动员方案间细胞数采集、采集成功率、造血功能重建和预后生存等各有差异^[7-8],但究竟怎样才是最好的方案,目前尚无定论。近年来国外已有研究将长效 G-CSF 用于自体外周血造血干细胞移植,并表明长效 G-CSF 并不劣于短效 G-CSF,至少和应用短效 G-CSF 一样成功^[9-10]。国内既往多将长效 G-CSF 应用于化疗后粒细胞缺乏的预防,现有研究将长效 G-CSF 用于自体外周血造血干细胞移植,在粒细胞缺乏(中性粒细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/\text{L}$)时追加 G-CSF^[11-12],但国内外尚缺乏长短效 G-CSF 联合应用自体外周血造血干细胞移植的报道。为寻找效果更佳的动员方案,本研究通过前瞻性研究来探讨是否采用长效和短效 G-CSF 联合应用的动员方案能获得更好的动员效果。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2019 年 2 月—2022 年 2 月在我院血液科行自体外周血造血干细胞动员采集的恶性血液系统疾病患者 71 例,根据患者病情及自主意愿选择 3 种动员方案之一,其中 12 例患者选取长短

效 G-CSF 联合[聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)联合 G-CSF]的动员方案(PEG-rhG-CSF+G-CSF 组),25 例患者选取单用短效 G-CSF 的动员方案(G-CSF 组),34 例患者选取化疗联合短效 G-CSF 的动员方案(化疗+G-CSF 组)。71 例患者中男 44 例,女 27 例;发病年龄(48.27 ± 1.61)岁;多发性骨髓瘤 33 例(按 R-ISS 分期标准 I 期 12 例,II/III 期 21 例),淋巴瘤 38 例(按 Ann Arbor 分期标准 I/II 期 11 例,III/IV 期 27 例)。所有患者行干细胞动员采集前均进行常规或大剂量化疗,需达到完全缓解或部分缓解,见表 1。

1.2 外周血造血干细胞动员

PEG-rhG-CSF+G-CSF 组 12 例患者动员前先行化疗,其中 8 例多发性骨髓瘤患者采用 AC(多柔比星、环磷酰胺)方案动员,4 例淋巴瘤患者采用 CDOP(环磷酰胺+多柔比星脂质体+长春新碱+泼尼松)方案动员。在化疗结束后 24~48 h 给予 PEG-rhG-CSF 6 mg 皮下注射 1 次,当白细胞 $\leq 1 \times 10^9/\text{L}$ 时加用 G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 皮下注射。单用 G-CSF 组 25 例患者给予 G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$,共行至少 4 d 后采集。化疗+G-CSF 组 34 例患者中,16 例多发性骨髓瘤患者均采用环磷酰胺方案动员,18 例淋巴瘤患者中 10 例采用环磷酰胺方案动员,6 例采用依托泊苷方案动员,2 例采用 CDOP 方案动员。当外周血白细胞最低时给予 G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 皮下注射,在白细胞升高至 $4.0 \times 10^9/\text{L}$ 以上时采集外周血造血干细胞。动员前需监测血常规、凝血功能等。

表 1 71 例患者的基本临床资料

项目	PEG-rhG-CSF+G-CSF 组	单用 G-CSF 组	化疗+G-CSF 组	例(%)
例数	12	25	34	
性别				0.071
男	4(33.3)	16(64.0)	24(70.6)	
女	8(66.7)	9(36.0)	10(29.4)	
年龄				0.145
≤55 岁	11(91.7)	15(60.0)	23(67.6)	
>55 岁	1(8.3)	10(40.0)	11(32.4)	
疾病类型				0.215
多发性骨髓瘤	8(66.7)	9(36.0)	16(47.1)	
淋巴瘤	4(33.3)	16(64.0)	18(52.9)	
化疗次数				0.134
<5 次	8(66.7)	8(32.0)	14(41.2)	
≥5 次	4(33.3)	17(68.0)	20(58.8)	
诊疗周期				0.419
<6 个月	7(58.3)	9(36.0)	16(47.1)	
≥6 个月	5(41.7)	16(64.0)	18(52.9)	

1.3 外周血造血干细胞采集

使用血细胞分离机分离外周血干细胞,每次循环血量 10 L 左右,全血流速 50 mL/min,连续采集 1 次/人以上,后低温保存。要求采集干细胞量:单核细胞数(MNC) 2.0×10^8 /L 以上,CD34⁺细胞数 1.0×10^6 /L 以上。根据 Mayo Clinic 标准评定采集结果 CD34⁺细胞数 $\geq 5 \times 10^6$ /kg 为采集优良;CD34⁺细胞数 $\geq 2 \times 10^6$ /kg 为采集成功;CD34⁺细胞数 $< 2 \times 10^6$ /kg 为采集失败。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。对变量资料进行描述性分析及 Shapiro-Wilk 正态分布检验,正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,不符合正态分布的计量资料以中位数(最小值~最大值)表示,计数资料以例(%)表示。对比单因素分析的组间资料,采用 Mann-Whitney *U* 检验和 Kruskal-Wallis *H* 检验,率的比较采用 χ^2 检验或秩和检验,OS 和 PFS 采用 Kaplan-Meier 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血造血干细胞总体动员及采集效果

PEG-rhG-CSF+G-CSF 组中 10 例患者白细胞 $\leq 1 \times 10^9$ /L 时加用 G-CSF 5 μ g/kg/d 皮下注射,平均连续应用 5 d 后开始采集外周血造血干细胞;2 例患者白细胞未降至 1×10^9 /L 以下,在降至最低峰开始回升时加用 G-CSF 5 μ g/kg/d 皮下注射,其中 1 例在白细胞为 1.38×10^9 /L 时应用 G-CSF 5 μ g/kg/d 皮下注射 3 d,当外周血 CD34⁺细胞数为 33.8×10^6 /L 开始采集外周血造血干细胞,另外 1 例在白细胞为 2.11×10^9 /L 时应用

G-CSF 5 μ g/kg/d 皮下注射 2 d,当外周血 CD34⁺细胞数为 31.4×10^6 /L 时开始采集外周血造血干细胞。单用 G-CSF 组患者给予 G-CSF 5 μ g/kg/d,平均连续应用 5 d 后开始采集外周血造血干细胞。化疗+G-CSF 组患者用药后 14 d 左右外周血白细胞最低时给予 G-CSF 5 μ g/kg/d 皮下注射,平均连续应用 4 d 后开始采集外周血造血干细胞。71 例患者共行 139 例次外周血造血干细胞采集,获得 MNC 数为 $(8.55 \pm 0.46) \times 10^8$ /kg,CD34⁺细胞数为 $(8.18 \pm 1.12) \times 10^6$ /kg,采集成功率为 90.1% (64/71),采集优良率为 63.4% (45/71)。

2.2 动员方案对干细胞采集的影响

3 组动员方案在 CD34⁺细胞数和采集优良率方面比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。采集 CD34⁺细胞平均数分别为 PEG-rhG-CSF+G-CSF 组 $(15.77 \pm 5.44) \times 10^6$ /kg,单用 G-CSF 组 $(4.30 \pm 0.59) \times 10^6$ /kg,化疗+G-CSF 组 $(8.34 \pm 0.94) \times 10^6$ /kg,PEG-rhG-CSF+G-CSF 组采集 CD34⁺细胞数明显优于单用 G-CSF 组 ($P = 0.001$)和化疗+G-CSF 组 ($P = 0.034$)。PEG-rhG-CSF+G-CSF 组采集优良率明显优于单用 G-CSF 组 (100.0% vs 32.0%, $P = 0.001$)和化疗+G-CSF 组 (100.0% vs 73.5%, $P = 0.049$)。而采集 MNC 平均数分别为 PEG-rhG-CSF+G-CSF 组 $(8.38 \pm 0.88) \times 10^8$ /kg,单用 G-CSF 组 $(8.98 \pm 0.70) \times 10^8$ /kg 及化疗+G-CSF 组 $(8.29 \pm 0.76) \times 10^8$ /kg,采集成功率分别为 PEG-rhG-CSF+G-CSF 组 100.0%,G-CSF 组 84.0%及化疗+G-CSF 组 91.2%,3 组在 MNC 数及采集成功率方面比较差异无统计学意义 ($P = 0.792$, $P = 0.304$)。

2.3 各因素对干细胞采集的影响

71 例患者中年龄对采集成功率的影响有统计学意义,其中年龄≤55 岁患者的采集成功率明显高于年龄>55 岁的患者($P=0.016$)。化疗次数对 CD34⁺ 细胞数及采集成功率的影响均有统计学意义($P=0.003$ 、 $P=0.018$),其中化疗次数<5 次的患者采集成功率明显高于化疗次数≥5 次的患者。而性别、疾病类型、诊断至动员时间对细胞数量、采集成功率及采集优良率的影响均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 不同动员方案相关不良反应发生情况

3 组动员方案中无一例患者发生移植相关死亡。动员期间 PEG-rhG-CSF + G-CSF 组中 2 例(16.7%)出现不良反应,其中 1 例采集前有肌肉酸痛、骨骼胀疼感,1 例出现皮肤散在出血点;单用 G-CSF 组中 5 例(20.0%)出现不良反应,其中 2 例采集前有肌肉酸痛、骨骼胀疼感,2 例出现发热,1 例合并轻微肺感染;化疗 + G-CSF 组中 7 例(20.6%)出现不良反应,其中 4 例伴有头痛,2 例有轻度腹泻,1 例出现皮肤散在出血点。所有不良反应均为 1、2 级,予以对症处理后均好转。3 组动员方案相关不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P=0.957$)。

2.5 自体造血干细胞移植后造血功能重建情况

所有患者均获得持续的造血重建。3 组动员方案在造血重建时间方面差异有统计学意义($P<0.05$),PEG-rhG-CSF + G-CSF 组粒系开始重建的平均时间为(10.25 ± 0.78) d,明显短于单用 G-CSF 组($P=0.042$)及化疗 + G-CSF 组($P=0.001$),PEG-rhG-CSF + G-CSF 组血小板开始重建的平均时间为(10.42 ± 0.41) d,明显短于单用 G-CSF 组($P=0.035$)及化疗 + G-CSF 组($P=0.007$),提示 PEG-rhG-CSF + G-CSF 组在造血重建时间方面明显优于单用 G-CSF 组及化疗 + G-CSF 组,见表 3。

2.6 不同动员方案对预后生存的影响

所有患者随访至 2022 年 10 月,中位随访时间 13.5(5~29)个月。至随访终点,PEG-rhG-CSF + G-CSF 组 12 例患者中全部(100.0%)存活,2 例患者出现疾病进展;单用 G-CSF 组 25 例患者中 24 例(96.0%)存活,5 例患者出现疾病进展;化疗 + G-CSF 组 34 例患者中 32 例(94.1%)存活,6 例患者出现疾病进展。虽然 PEG-rhG-CSF + G-CSF 组 OS 率及 PFS 率有高于其他两组的趋势,但 3 组动员方案患者在 OS 率及 PFS 率方面差异均无统计学意义($P=0.683$ 、 0.866),见图 1。

表 2 各因素对造血干细胞的影响

项目	例数	采集 MNC/ (×10 ⁸ /kg)	P	采集 CD34 ⁺ 细 胞数/(×10 ⁶ /kg)	P	采集成功 率/例(%)	P	采集优良 率/例(%)	P
性别			0.194		0.559		0.176		0.655
男	44	8.03 ± 0.59		7.66 ± 1.33		38(86.4)		27(61.4)	
女	27	9.25 ± 0.73		9.02 ± 1.99		26(96.3)		18(66.7)	
年龄			0.844		0.203		0.016		0.119
≤55 岁	49	8.43 ± 0.53		9.13 ± 1.51		47(95.9)		34(69.4)	
>55 岁	22	8.63 ± 0.89		6.05 ± 1.18		17(77.3)		11(50.0)	
疾病类型			0.613		0.868		0.074		0.307
多发性骨髓瘤	33	8.74 ± 0.63		8.38 ± 1.69		32(97.0)		23(69.7)	
淋巴瘤	38	8.28 ± 0.65		8.00 ± 1.50		32(84.2)		22(57.9)	
化疗次数			0.537		0.003		0.018		0.139
<5 次	30	8.82 ± 0.67		11.67 ± 2.38		30(100.0)		22(73.3)	
≥5 次	41	8.25 ± 0.60		5.63 ± 0.61		34(82.9)		23(56.1)	
诊疗周期			0.628		0.307		0.087		0.068
<6 个月	32	8.74 ± 0.65		9.44 ± 2.28		31(96.9)		24(75.0)	
≥6 个月	39	8.29 ± 0.62		7.14 ± 0.79		33(84.6)		21(53.8)	

表 3 不同动员方案对自体外周血造血干细胞移植后造血重建的影响

动员方案	例数	中性粒细胞 <		中性粒细胞 ≥	
		0.5 × 10 ⁹ /L	持续时间/d	0.5 × 10 ⁹ /L	开始时间/d
PEG-rhG-CSF + G-CSF 组	12	7.25 ± 0.56	5.33 ± 0.45	10.25 ± 0.78	10.42 ± 0.41
单用 G-CSF 组	25	9.52 ± 0.66	7.44 ± 0.64	12.56 ± 0.69	12.68 ± 0.70
化疗 + G-CSF 组	34	9.91 ± 0.44	8.12 ± 0.39	13.68 ± 0.42	13.15 ± 0.41
P		0.019	0.007	0.003	0.014

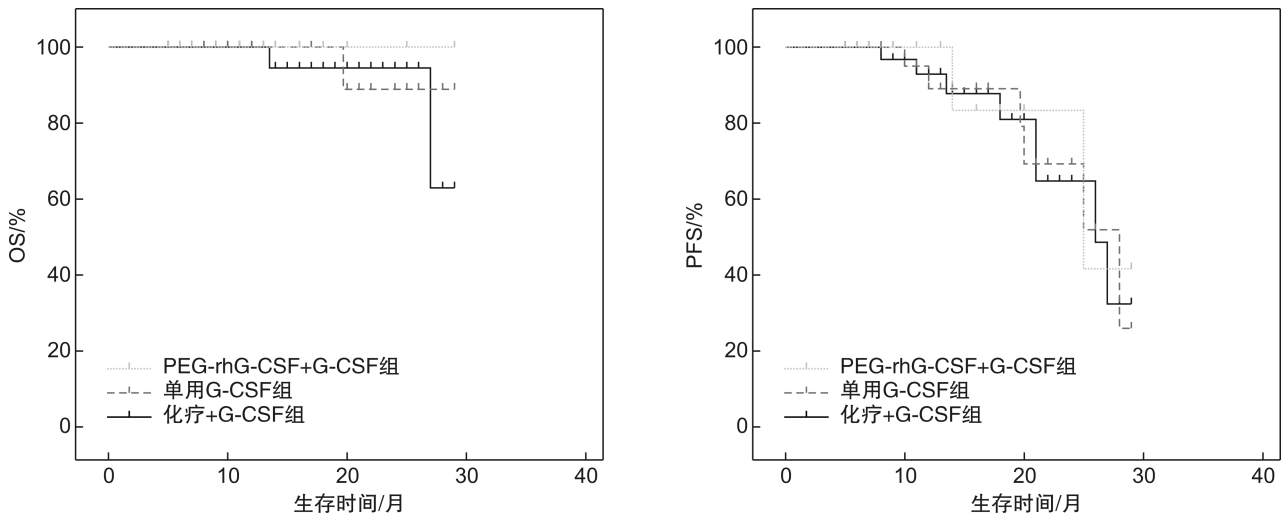


图 1 不同动员方案对预后生存的影响

3 讨论

由于自体干细胞从动员到采集的过程中影响因素众多,目前国内外并没有建立标准或最佳的动员方案及流程^[13]。临床上依旧存在动员过程中不能动员足够的造血干细胞到外周血中,采集不到足够数量的造血干细胞而导致移植失败^[14-16]。为寻找更优的动员方案,提高患者 CD34⁺ 细胞采集量及优良采集率,本研究首次采用长效与短效 G-CSF 联合的动员方案采集外周血造血干细胞,并与传统的动员方案比较。

本研究结果发现 3 组采集成功率差异无统计学意义,但在采集 CD34⁺ 细胞数、采集优良率、造血重建时间方面差异有统计学意义。PEG-rhG-CSF+G-CSF 组采集 CD34⁺ 细胞数明显优于单用 G-CSF 组 ($P=0.001$) 及化疗+G-CSF 组 ($P=0.034$)。PEG-rhG-CSF+G-CSF 组采集优良率亦明显优于单用 G-CSF 组 (100.0% vs 32.0%, $P=0.001$) 及化疗+G-CSF 组 (100.0% vs 73.5%, $P=0.049$)。在造血重建方面,PEG-rhG-CSF+G-CSF 组粒细胞恢复时间及血小板恢复时间均明显优于单用 G-CSF 组及化疗+G-CSF 组 ($P<0.05$)。这可能因为长效 G-CSF 上调了早期造血基因 HOXA9、MEIS1 等表达,并使动员的 CD34⁺ 细胞显示出更高的细胞周期活性,从而动员更多数量的造血干细胞和髓系祖细胞^[17]。此外,长效 G-CSF 的半衰期更长,作用时间更持久,维持血清 G-CSF 持续高水平有关,可以为造血干细胞提供更持久的刺激^[18-20]。中性粒细胞弹性蛋白酶通过直接拮抗 G-CSF 为粒细胞生成提供负反馈的作用,从而缩短中性粒细胞减少的持续时间^[21]。但长效 G-CSF 与缩短中性粒细胞减少的持续时间无关,因此有研究推荐将两者结合使用是一种更优的选择^[22],本研究也证实了长效与短效 G-CSF 联合提

高患者 CD34⁺ 细胞采集量及优质采集率,是为更优的动员方案。

除了分析动员方案对造血干细胞动员采集的影响外,本研究结果显示患者性别、疾病类型、诊断至动员时间对造血干细胞采集的影响并不显著,但年龄、动员前化疗次数对造血干细胞采集的影响有明显差异,年龄 > 55 岁、动员前接受较多次 (≥ 5 次) 化疗患者的采集成功率明显下降,可能与老年患者造血储备能力越差,骨髓增生恢复变慢有关^[23-24]。同时,化疗过多次使骨髓储备能力受损害、多潜能干细胞池的消耗过多^[25-26]。因此要尽量避免动员前进行较多次化疗,且年龄 > 55 岁患者应慎重选择外周血干细胞移植。

综上所述,本研究发现 PEG-rhG-CSF + G-CSF 组在细胞数采集、采集优良率及造血重建方面明显优于化疗+G-CSF 与单用 G-CSF 组,说明长效加短效 G-CSF 动员方案可以更好地动员造血干细胞数,提高患者优质动员比例,并缩短造血重建时间。但 PEG-rhG-CSF+G-CSF 组中 2 例是在白细胞降至最低峰开始回升时给予 G-CSF 皮下注射,可能对结果有一定程度的影响。另外,与化疗联合 G-CSF 和单用 G-CSF 相比,PEG-rhG-CSF + G-CSF 的采集成功率差异无统计学意义,这可能与本研究样本量较小有关,有待更大规模的前瞻性随机临床研究来验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ikeda T, Mori K, Kawamura K, et al. Comparison between autologous and allogeneic stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma relapsing/progressing after autologous stem cell transplantation[J]. Hematol Oncol, 2019, 37(5): 586-594.
- [2] Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for

- haematological diseases, solid tumours and immune disorders; current practice in Europe[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57(8):1217-1239.
- [3] 郭巧花, 秦小琪, 王世芳, 等. 多发性骨髓瘤患者自体造血干细胞移植后免疫球蛋白重建及生存分析[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(3):195-200, 206.
- [4] Nishimura KK, Barlogie B, van Rhee F, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(2):422-431.
- [5] Oliver-Caldes A, Soler-Perromat JC, Lozano E, et al. Long-Term Responders After Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:936993.
- [6] 胡琴, 陈刚, 徐建丽, 等. 美法仑联合自体外周血造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤: 无进展生存单中心临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(9):665-671.
- [7] 中华医学会血液学分会, 中国临床肿瘤学会(CSCO) 抗淋巴瘤联盟. 淋巴瘤自体造血干细胞动员和采集中国专家共识(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(12):979-983.
- [8] Wei X, Wei Y. Stem cell mobilization in multiple myeloma: challenges, strategies, and current developments[J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(5):995-1009.
- [9] Ding X, Huang W, Peng Y, et al. Pegfilgrastim improves the outcomes of mobilization and engraftment in autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(6):1331-1339.
- [10] Danylesko I, Sareli R, Varda-Bloom N, et al. Long-acting granulocyte colony-stimulating factor pegfilgrastim(lipegfilgrastim) for stem cell mobilization in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation[J]. *Int J Hematol*, 2021, 114(3):363-372.
- [11] 王婷, 冯茹, 李江涛, 等. 聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子在自体造血干细胞动员中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(1):70-73.
- [12] Ma H, Zhu X, Gao L, et al. Effect of PEG-rhG-CSF on primary prevention of neutropenia after simultaneous radiotherapy and chemotherapy[J]. *Minerva Surg*, 2023, 78(3):309-310.
- [13] Keklik M, Karakus E, Kaynar L, et al. Low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor are sufficient for peripheral blood stem cell mobilization in patients with multiple myeloma[J]. *Transfus Apher Sci*, 2020, 59(5):102844.
- [14] Moreb JS, Byrne M, Shugarman I, et al. Poor peripheral blood stem cell mobilization affects long-term outcomes in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation[J]. *J Clin Apher*, 2018, 33(1):29-37.
- [15] Chang HH, Liou YS, Sun DS. Hematopoietic stem cell mobilization[J]. *Tzu Chi Med J*, 2022, 34(3):270-275.
- [16] Hsu TL, Tsai CK, Liu CY, et al. Risk Factors and Outcomes of Stem Cell Mobilization Failure in Multiple Myeloma Patients[J]. *Transfus Med Hemother*, 2023, 50(1):39-50.
- [17] Liu XT, Zhao YX, Jia GW, et al. Pharmacokinetics and safety of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with acute leukaemia[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(8):3292-3300.
- [18] Hu C, Ji B, Hu X, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Two Formulations of Pegylated Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Healthy Chinese Subjects; An Open-Label, Randomized, Parallel-Design Bioavailability Study[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10(3):291-298.
- [19] Jung EH, Byun JM, Shin DY, et al. Mobilization of hematopoietic stem cells with lenograstim in multiple myeloma patients: Prospective multicenter observational study (KMM122)[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(8):9186-9193.
- [20] Wen J, Zhou Q, Shi L, et al. A novel PEGylated form of granulocyte colony-stimulating factor, mcepegfilgrastim, for peripheral blood stem cell mobilization in patients with hematologic malignancies[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):694.
- [21] Mehta HM, Corey SJ. G-CSF, the guardian of granulopoiesis[J]. *Semin Immunol*, 2021, 54:101515.
- [22] Volkmann J, Schmitz J, Nordlohne J, et al. Kidney injury enhances renal G-CSF expression and modulates granulopoiesis and human neutrophil CD177 in vivo[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 199(1):97-108.
- [23] Cordoba R, Eyre TA, Klepin HD, et al. A comprehensive approach to therapy of haematological malignancies in older patients[J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(11):e840-e852.
- [24] Goker H, Ciftciler R, Demiroglu H, et al. Predictive factors for stem cell mobilization failure in multiple myeloma patients: A single center experience[J]. *Transfus Apher Sci*, 2020, 59(1):102595.
- [25] Arora S, Majhail NS, Liu H. Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in Contemporary Era[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(4):200-205.
- [26] 苏永锋, 王艺志, 宁红梅, 等. 淋巴瘤与多发性骨髓瘤患者自体外周血造血干细胞动员影响因素分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(6):1945-1949.
(收稿日期:2023-07-15 修回日期:2023-11-15)